



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 9/16, 9/51		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/01802 (43) Date de publication internationale: 4 février 1993 (04.02.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/CH92/00146 (22) Date de dépôt international: 15 juillet 1992 (15.07.92)		(74) Mandataire: DEBIOPHARM S.A.; Case Postale 82, CH-1000 Lausanne 9 (CH). (81) Etats désignés: BR, CH, CS, HU, KR, PL, RU. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(30) Données relatives à la priorité: 2178/91-0 22 juillet 1991 (22.07.91) CH			
(71) Déposant: DEBIO RECHERCHE PHARMACEUTIQUE S.A. [CH/CH]; 146, route du Levant, CH-1920 Martigny (CH).			
(72) Inventeurs: HEIMGARTNER, Frédéric ; 15, rue des Finettes, CH-1920 Martigny (CH). ORSOLINI, Piero ; 11, rue de l'Hôpital, CH-1920 Martigny (CH).		RECEIVED JAN 31 2000	
<p>(54) Title: COMPOSITION FOR THE SUSTAINED AND CONTROLLED RELEASE OF A MEDICINAL PEPTIDE-CONTAINING SUBSTANCE, AND PREPARATION METHOD THEREFOR</p> <p>(54) Titre: COMPOSITION POUR LA LIBERATION PROLONGEE ET CONTROLEE D'UNE SUBSTANCE MEDICAMENTEUSE PEPTIDIQUE ET PROCEDE POUR SA PREPARATION</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A composition for the sustained and controlled delivery of a medicinal peptide-containing substance having formula (I): Ac-D-Nal-D-pClPhe-R³-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH₂, in which R³ is D-Pal or D-Top, is prepared. The composition is supplied in the form of microspheres made of a biodegradable polymer material incorporating a water-insoluble salt of said peptide of formula (I).</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>On prépare une composition destinée à l'administration prolongée et contrôlée d'une substance médicamenteuse peptidique de formule(I): Ac-D-Nal-D-pClPhe-R³-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH₂, dans laquelle R³ désigne D-Pal ou D-Trp. La composition se présente sous forme de microsphères en matériau polymère biodégradable incorporant un sel insoluble dans l'eau dudit peptide de formule (I).</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

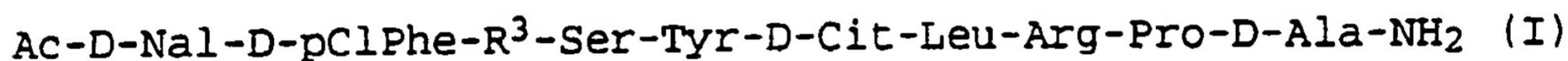
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	MJ	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	CB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	CN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	CR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		

- 1 -

Composition pour la libération prolongée et contrôlée d'une substance médicamenteuse peptidique et procédé pour sa préparation

L'invention a pour objet une composition destinée à la libération prolongée et contrôlée d'une substance médicamenteuse peptidique de formule (I) :



dans laquelle R³ désigne P-Pal ou D-Trp.

De tels peptides sont des analogues du LHRH et peuvent être avantageusement utilisés dans le traitement thérapeutique de troubles hormono-dépendants. Dans la formule (I) ci-dessus, à moins qu'il en soit spécifié autrement, les acides aminés sont désignés de façon conventionnelle et possèdent la configuration L; D-Nal désigne D-3-(2-naphtyl) - alanine et D-Pal désigne D-3- (3-pyridyl) - alanine.

La composition selon l'invention se présente sous forme de microsphères en matériau polymère biodégradable incorporant un sel insoluble dans l'eau du peptide de formule (I). Une telle composition incorporant par exemple au moins 5% en poids de sel insoluble par rapport au poids de matériau polymère biodégradable, peut libérer le peptide de formule (I) de manière contrôlée durant plusieurs jours après son administration par voie parentérale à l'homme ou l'animal.

L'invention a également pour objet un procédé pour la préparation d'une composition telle que définie ci-dessus.

- 2 -

Il consiste à convertir premièrement un sel du peptide de formule (I) soluble dans l'eau en un sel de peptide insoluble dans l'eau, puis à mettre en suspension ledit sel de peptide en suspension dans une solution de matériau polymère biodégradable, à convertir ladite suspension en une émulsion de type huile-dans-eau et finalement isoler les microsphères de polymère biodégradable après transfert de l'émulsion huile-dans-eau dans un excès de milieu aqueux.

Diverses solutions ont été proposées à ce jour pour la préparation de compositions à libération prolongée et contrôlée de substances médicamenteuses, mettant en oeuvre la fabrication d'implants biodégradables, la microencapsulation ou la préparation de matrices poreuses biodégradables se présentant, par exemple, sous forme de microsphères ou microparticules de dimensions diverses. On peut citer à ce propos EP A 0.052.510 pour la microencapsulation par séparation de phases de drogues hydrosolubles et EP A 0.058.481 ou US A 3.976.071 pour la préparation d'implants ou de matrices poreuses biodégradables à base de polylactide ou co-polylactide-glycolide pour l'essentiel. Ces techniques font appel à la dissolution préalable dans un solvant organique du polymère ou copolymère biodégradable utilisé comme support, le cas échéant à la dissolution de la substance médicamenteuse elle-même.

D'autres techniques, conduisant également à la formation de microcapsules ou de microsphères, font appel à des procédés d'émulsification, la phase essentielle de tels procédés consistant à obtenir une émulsion de type huile-dans-eau à partir d'une solution organique de matériau polymère et d'une solution aqueuse de peptide - voir à ce propos US-A-4.384.975, 3.891.570, 4.389.330, 3.737.337, 4.652.441 ou WO-90/13361 -. Dans tous les cas de figure cependant, l'homme du métier est forcé de développer des techniques complexes et difficiles à maîtriser, afin de

- 3 -

réduire au mieux les pertes de substances actives peptidiques éminemment hydrosolubles, comme par exemple la double émulsification.

S'agissant de mettre en oeuvre, au cours d'un tel procédé, la formation d'une émulsion de type huile-dans-eau suivie de son transfert dans un milieu aqueux, le procédé de l'invention permet contre toute attente de surmonter avantageusement les défauts des techniques connues à ce jour.

En effet, en procédant premièrement à la conversion d'un sel peptidique hydrosoluble en un sel de peptide insoluble dans l'eau, l'invention offre à l'homme du métier un moyen particulièrement original de tirer parti des solubilités relatives des ingrédients mis en jeu, plus particulièrement des solvants et "non-solvants" mis en jeu.

Ledit procédé se caractérise par le fait que:

- a. on convertit un sel du peptide de formule (I) soluble dans l'eau en un sel de peptide insoluble dans l'eau;
- b. on met ledit sel de peptide insoluble dans l'eau en suspension dans un milieu organique contenant le matériau polymère biodégradable à l'état dissout;
- c. on disperse ladite suspension organique dans un milieu aqueux formant la phase continue de l'émulsion résultante;
- d. on transfère ladite émulsion dans un excès de milieu aqueux et finalement sépare de la phase liquide les microsphères ainsi obtenues.

La première phase du procédé consiste à convertir, au moyen des techniques usuelles, le sel de peptide soluble dans l'eau en un sel de peptide insoluble dans l'eau. Par "soluble dans l'eau", on entend un sel peptidique possédant une solubilité dans l'eau supérieure ou égale à 0,1 mg/ml à 25°C, de préférence supérieure ou égale à 1,0 mg/ml.

- 4 -

Par "insoluble dans l'eau" on entend un sel peptidique possédant une solubilité dans l'eau inférieure ou égale à 0,1 mg/ml à 25°C. Des sels de peptides tels le pamoate, le tannate, le stéarate ou le palmitate répondent à cette définition.

A titre de matériau polymère biodégradable, on utilise un polylactide, un polyglycolide, un copolymère d'acides lactique et glycolique.

A titre de matériau polymère préférentiel, il convient de citer les copolymères d'acides lactique et glycolique (PLGA), en particulier les copolymères d'acide L- ou D, L-lactique contenant de 45 à 90% (mole %) de motifs acide lactique, respectivement de 55 à 10% (mole %) de motifs acide glycolique.

A titre de solvant du matériau polymère choisi, on utilise un solvant organique tel le chlorure de méthylène par exemple, dans tous les cas un solvant se comportant comme un "non-solvant" pour le sel de peptide retenu.

Selon l'invention, une fois ledit sel mis en suspension dans la solution organique de matériau polymère, celle-ci est incorporée à une quantité prédéterminée d'un milieu aqueux, le plus généralement de l'eau additionnée d'un agent tensio-actif approprié. Le but visé est la formation rapide d'une émulsion homogène, de type huile-dans-eau, ledit milieu aqueux faisant office de phase continue. Divers facteurs interviennent dans la préparation d'une telle émulsion, qui à leur tour conditionnent la taille ou la structure des microsphères résultant du processus. L'un des facteurs à prendre en considération est la vitesse d'addition de la solution organique au milieu aqueux; un autre peut être la température ou encore la vitesse d'agitation ou l'énergie de dispersion (sonication), ce dernier paramètre influant notamment sur la taille des microsphères finales. Il est du ressort de l'homme du métier de mettre en oeuvre les méthodes et conditions d'émulsification appropriées au but visé.

- 5 -

En cours de réalisation de la dite émulsion, il peut être également avantageux de modifier le rapport volumique des phases en présence, notamment de diminuer le volume initial de la phase organique par rapport à celui de la phase aqueuse. Selon les cas, vu la volatilité des solvants organiques mis en jeu, le chlorure de méthylène par exemple, une évaporation intervenant spontanément lors de l'agitation peut déjà se révéler suffisante; dans d'autres, l'on peut accélérer le phénomène souhaité en pratiquant une évaporation partielle, sous pression réduite.

Une fois l'émulsion organique-aqueuse stabilisée, celle-ci est transférée dans une quantité excédentaire de milieu aqueux, le plus généralement de l'eau. Une telle opération vise à amplifier le durcissement des microsphères embryonnaires formées dans l'émulsion, par extraction du solvant organique encore présent dans lesdites microsphères. Cette opération vise également à éliminer simultanément les traces encore présentes d'agent tensio-actif qui pourraient subsister dans la masse de polymère en cours de durcissement terminal. On notera que l'eau est un "non-solvant" aussi bien pour le matériau polymère biodégradable, tel le PLGA par exemple, que pour le sel de peptide présent au sein des dites microsphères. Cette situation favorise d'autant l'extraction nécessaire de solvant résiduel du polymère, CH₂Cl₂ par exemple.

Après transfert de ladite émulsion dans un excès de milieu aqueux, on recueille les microsphères durcies conformément aux techniques usuelles, par exemple la centrifugation, la filtration ou la décantation. Lavages, purifications et séchages s'effectuent de même.

L'un des avantages du procédé de l'invention est qu'il permet l'obtention de microsphères dont la taille peut être contrôlée avec précision, ce contrôle s'opérant essentiellement lors de la préparation de l'émulsion (vitesse d'agitation par exemple). Un autre avantage tient au taux de charge peptidique particulièrement élevé que l'on

- 6 -

peut obtenir, 5, 10 voire 20% poids ou plus selon les cas. En outre, le rendement de l'incorporation du peptide ou sel de peptide est particulièrement élevé; ceci est notamment dû à la conversion préalable du sel peptidique hydrosoluble en sel insoluble dans l'eau.

Les microsphères obtenues conformément au procédé de l'invention à partir des ingrédients susmentionnés sont alors utilisées, après une stérilisation adéquate, pour la préparation de suspensions destinées à une administration par voie parentérale, par exemple une injection intramusculaire ou sous-cutanée.

L'invention est illustrée au moyen des exemples ci-après. De tels exemples ne sont en aucun cas limitatifs.

Exemple 1

3 g d'acétate de l'analogue de LHRH de formule

Ac-D-Nal-D-pCl-Phe-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH₂
ont été convertis en pamoate correspondant selon les techniques usuelles et traités de façon à obtenir des particules de dimension moyenne d'environ 10 microns.

0,317 g du dit pamoate et 1,683 g de PLGA 75:25 (mole %) ont été mis en suspension dans 20 ml de CH₂CL₂, puis ladite suspension ajoutée à 20 ml de CH₂CL₂ contenant à l'état dissout 1,683 g de copolymère d'acides D,L-lactique et glycolique (PLGA) 75:25 (mole % / viscosité inhérente 0,82 dans HFIP). Le mélange a été effectué à température ambiante, sous agitation, de sorte à obtenir une suspension parfaitement homogène.

La suspension résultante a ensuite été déchargée en une seule fois dans 500 ml de solution de méthoxycellulose à 0,075% dans l'eau et l'agitation du mélange poursuivie durant environ 90 min à température ambiante (vitesse d'agitation 900 tours/min). L'évolution de l'émulsion est

- 7 -

suivie périodiquement, en moyenne toutes les 30 minutes, par prélèvement d'un échantillon et examen des microsphères présentes au microscope.

Une fois l'agitation terminée (stabilisation de la réduction de taille des microsphères), ladite émulsion est transférée en une seule fois dans 2 l d'eau maintenue à environ. 10°C, le mélange étant agité jusqu'à son homogénéisation.

Les microsphères de PLGA ont été isolées du mélange réactionnel et purifiées par une succession de centrifugations alternant avec lavage avec H₂O, et finalement filtrées et séchées sous pression réduite. On a ainsi recueilli 1,61 g (rdt 80%) de microsphères de PLGA comportant plus de 94% de particules de diamètre inférieur à 100 microns (max. à 55-85 microns).

Après analyse (dissolution de la masse de PLGA, extraction et détermination du peptide par HPLC), on constate que le taux de charge des microsphères en pamoate est de 9,05% poids (théorique: 10%).

Les microsphères ainsi obtenues ont ensuite été soumises à une stérilisation par rayons gamma et mises en suspension dans un véhicule stérile approprié. Les tests *in vivo* (dosage du taux de testostérone sanguin chez des rats mâles) confirment la libération régulière de la substance active.

Exemple 2

On a procédé exactement comme indiqué à l'Exemple 1, en utilisant 0,634 g du pamoate d'analogue de LHRH pour 1,366 g de PLGA 75:25.

Microsphères de PLGA: 1,70 g (rdt 85%).

Taux de charge: 18,3% (théorique: 20%).

- 8 -

Les microsphères ainsi obtenues ont ensuite été soumises à une stérilisation par rayons gamma et mises en suspension dans un véhicule stérile approprié. Les tests *in vivo* (dosage du taux de l'analogue dans le sérum sanguin chez les rats mâles) confirment la libération régulière d'une quantité biologiquement significative de substance active sur au moins 24 jours.

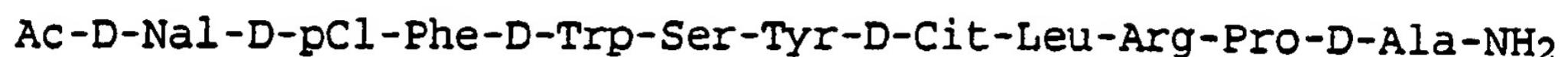
DUREE (jours)	DOSAGE DU PEPTIDE (ng/ml)
0 + 3 heures	47,1
1	48,9
2	52,2
3	46,9
6	50,4
8	40,1
10	42,1
14	29,8
16	33,5
20	33,0
24	25,6

Ces résultats sont aussi confirmés par les analyses faites sur des sujets sacrifiés à J30 : perte de poids des testicules d'au moins 80%, pertes de poids des vésicules séminales d'au moins 90%.

- 9 -

Exemple 3

On a répété le procédé de l'Exemple 1, utilisant 3 g d'acétate de l'analogue de LHRH de formule

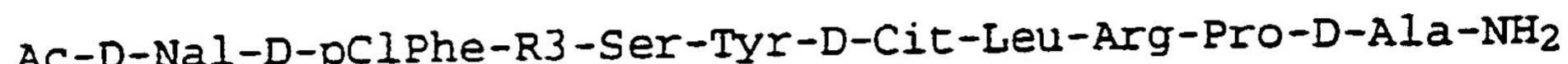


Après conversion du dit acétate en pamoate correspondant et traitements subséquents tels que décrits à l'Exemple 1, on a obtenu des microsphères en matériau polymère présentant les mêmes caractéristiques que précédemment.

- 10 -

REVENDICATIONS

1.- Composition destinée à la libération prolongée et contrôlée d'une substance médicamenteuse peptidique de formule (I) :



dans laquelle R³ désigne D-Pal ou D-Trp, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de microsphères en matériau polymère biodégradable incorporant un sel insoluble dans l'eau du peptide de formule (I).

2.- Composition selon revendication 1, caractérisée en ce que le sel peptidique insoluble dans l'eau est un pamoate, tannate, stéarate ou palmitate.

3.- Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le matériau polymère biodégradable est un polylactide, un polyglycolide ou un copolymère d'acides lactique et glycolique.

4.- Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le copolymère d'acides lactique et glycolique est un copolymère d'acide L- ou D, L- lactique contenant de 45 à 90% (mole) de motifs acide lactique, respectivement de 55 à 10% (mole) de motifs acide glycolique.

5.- Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de microsphères de copolymère d'acides lactique et glycolique 75:25 (rapport molaire) incorporant au moins 5% en poids de pamoate d'un peptide de formule (I).

- 11 -

6.- Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 5 pour la préparation d'une suspension destinée à une administration par voie parentérale.

7.- Procédé pour la préparation d'une composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que

- a) on convertit un sel du peptide de formule (I) soluble dans l'eau en un sel de peptide insoluble dans l'eau;
- b) on met en suspension ledit peptide, respectivement sel de peptide insoluble dans l'eau en suspension dans un milieu organique contenant le matériau polymère biodégradable à l'état dissout;
- c) on disperse ladite suspension organique dans un milieu aqueux formant la phase continue de l'émulsion résultante;
- d) on transfère ladite émulsion dans un excès de milieu aqueux et finalement sépare de la phase liquide les microsphères ainsi obtenues.

8.- Procédé selon la revendication 7 caractérisée en ce qu'avant de transférer l'émulsion huile-dans-eau dans un excès de milieu aqueux, on procède à une évaporation partielle du solvant organique constituant la phase huile.

9.- Un procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que le sel de peptide insoluble dans l'eau est un pamoate, tannate, stéarate ou palmitate.

10.- Un procédé selon l'une des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que le matériau polymère biodégradable est un polylactide, un polyglycolide ou un copolymère d'acides lactique et glycolique.

- 12 -

11.- Un procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le copolymère d'acide L- ou D, L- lactique contenant de 45 à 90% (mole) de motifs acide lactique, respectivement de 55 à 10% (mole) de motifs acide glycolique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No:

PCT/CH 92/00146

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC5 A61K9/16; A61K9/51
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC5 A61K; C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PROC. NATL. ACAD. SCI. USA Vol. 88, No. 3, February 1991, NEW-ORLEANS USA pages 844-848 KORKUT, E. ET AL "INHIBITION OF GROWTH OF EXPERIMENTAL PROSTATE CANCER WITH SUSTAINED DELIVERY SYSTEMS (MICROCAPSULES AND MICROGRANULES) OF THE LUTEINIZING HORMONE-RELEASING HORMONE ANTAGONIST SB-75" see page 845 "Materials and Methods"	1-3
Y	---	4-6
X	FR,A,2 649 319 (SANDOZ SA) 11 January 1991	7-11
Y	see page 6, paragraph 5 - page 7, paragraph 3 see page 12, paragraph 5 - page 13, paragraph 2 see page 22, paragraph 3 - page 23, paragraph 2 see page 33 - page 35; examples 6,9,10	4,6

	-/-	

<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input type="checkbox"/> See patent family annex.
<ul style="list-style-type: none"> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 	<ul style="list-style-type: none"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 October 1992 (26.10.92)	09 November 1992 (09.11.92)
Name and mailing address of the ISA/ EUROPEAN PATENT OFFICE Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CH 92/00146

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE,A,4 023 134 (DEBIOPHARM S.A.) 31 January 1991 see page 3, line 20 - line 53 see page 3 - page 4; example 1	5
X	FR,A,2 491 351 (STOLLE RESEARCH & DEVELOPMENTS CORP.) 9 April 1982 cited in the application & US-A-4389330 see page 2, line 21 - page 3, line 10 see page 10, line 21 - line 31 see page 10 - page 12; example 1	7,8
A	FR,A,2 620 621 (BPD BIOPHARM DEVELOPMENTS LTD) 24 March 1989 see page 3, line 13 - line 24 see page 4 - page 6; examples 1,2,6 see claims	7-11
A	INT. J. PEPTIDE RES. Vol. 35, No. 6, 1990, NEW-ORLEANS USA pages 557 - 565 CSERNUS V.J. ET AL "RELEASE OF PEPTIDES FROM SUSTAINED DELIVERY SYSTEMS (MICROCAPSULES AND MICROPARTICLES) IN VIVO" see page 558 "MATERIALS AND METHODS"	1
A	THE JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY Vol. 37, NO. 6, 20 December 1990, pages 1061-1067 SCHALLY A.V. ET AL "ANTITUMOR EFFECT OF ANALOGS OF LHRH AND SOMATOSTATIN: EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES" see page 1061 "Summary" see paragraph 2 see page 1062, column 2, paragraph 3 - page 1063, column 1, paragraph 1	1

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

CH 9200146
SA 62335

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 12/10/92.
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2649319	11-01-91	AU-A- 5874690 CA-A- 2020477 DE-A- 4021517 GB-A- 2234896 JP-A- 3068511 LU-A- 87764 NL-A- 9001537	10-01-91 08-01-91 17-01-91 20-02-91 25-03-91 11-03-92 01-02-91
DE-A-4023134	31-01-91	CH-A- 679207 AU-B- 619996 AU-A- 5910390 CA-A- 2021767 FR-A- 2650182 GB-A- 2234169 JP-A- 3066625 LU-A- 87772 NL-A- 9001646 US-A- 5134122	15-01-92 06-02-92 31-01-91 29-01-91 01-02-91 30-01-91 22-03-91 11-12-90 18-02-91 28-07-92
FR-A-2491351	09-04-82	US-A- 4389330 AT-B- 384557 AU-B- 543059 AU-A- 7594281 BE-A- 890638 CA-A- 1142810 CH-A- 648494 DE-A- 3136606 GB-A, B 2088314 JP-C- 1489865 JP-A- 57093912 JP-B- 63036290 NL-A- 8104507 SE-B- 453798 SE-A- 8105897	21-06-83 10-12-87 28-03-85 22-04-82 05-04-82 15-03-83 29-03-85 16-06-82 09-06-82 07-04-89 11-06-82 19-07-88 03-05-82 07-03-88 07-04-82
FR-A-2620621	24-03-89	GB-A- 2209937 AU-A- 2232688 BE-A- 1001685 CH-A- 675968 DE-A- 3822459	01-06-89 23-03-89 06-02-90 30-11-90 30-03-89

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

CH 9200146
SA 62335

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 12/10/92
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2620621		JP-A- 1121222 LU-A- 87340 NL-A- 8802323 SE-A- 8803321	12-05-89 06-04-89 17-04-89 22-03-89

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ?

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB 5 A61K9/16: **A61K9/51****II.D MAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE****Documentation minimale consultée¹**

Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	A61K ;	CO7K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté

III. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS¹⁰

Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications vistées ¹⁴
X	PROC. NATL. ACAD. SCI. USA vol. 88, no. 3, Février 1991, NEW-ORLEANS USA pages 844 - 848 KORKUT E. ET AL 'INHIBITION OF GROWTH OF EXPERIMENTAL PROSTATE CANCER WITH SUSTAINED DELIVERY SYSTEMS (MICROCAPSULES AND MICROGRANULES) OF THE LUTEINIZING HORMONE-RELEASING HORMONE ANTAGONIST SB-75' voir page 845 "Materials and Methods" ---	1-3
Y	FR,A,2 649 319 (SANDOZ SA) 11 Janvier 1991 voir page 6, alinéa 5 - page 7, alinéa 3 voir page 12, alinéa 5 - page 13, alinéa 2 voir page 22, alinéa 3 - page 23, alinéa 2 voir page 33 - page 35; exemples 6,9,10 ---	4-6
X	FR,A,2 649 319 (SANDOZ SA) 11 Janvier 1991 voir page 6, alinéa 5 - page 7, alinéa 3 voir page 12, alinéa 5 - page 13, alinéa 2 voir page 22, alinéa 3 - page 23, alinéa 2 voir page 33 - page 35; exemples 6,9,10 ---	7-11
Y	FR,A,2 649 319 (SANDOZ SA) 11 Janvier 1991 voir page 6, alinéa 5 - page 7, alinéa 3 voir page 12, alinéa 5 - page 13, alinéa 2 voir page 22, alinéa 3 - page 23, alinéa 2 voir page 33 - page 35; exemples 6,9,10 ---	4,6
		-/-/-

* Catégories spéciales de documents cités¹¹

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée.

26 OCTOBRE 1992

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09.11.92

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUR PEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

BOULOIS D.

(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA
DEUXIÈME FEUILLE)III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS¹⁴

Catégorie ¹⁵	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
Y	DE,A,4 023 134 (DEBIOPHARM S.A.) 31 Janvier 1991 voir page 3, ligne 20 - ligne 53 voir page 3 - page 4; exemple 1 ---	5
X	FR,A,2 491 351 (STOLLE RESEARCH & DEVELOPMENTS CORP.) 9 Avril 1982 cité dans la demande & US-A-4389330 voir page 2, ligne 21 - page 3, ligne 10 voir page 10, ligne 21 - ligne 31 voir page 10 - page 12; exemple 1 ---	7,8
A	FR,A,2 620 621 (BPD BIOPHARM DEVELOPMENTS LTD) 24 Mars 1989 voir page 3, ligne 13 - ligne 24 voir page 4 - page 6; exemples 1,2,6 voir revendications ---	7-11
A	INT. J. PEPTIDE RES. vol. 35, no. 6, 1990, NEW-ORLEANS USA pages 557 - 565 CSERNUS V.J. ET AL 'RELEASE OF PEPTIDES FROM SUSTAINED DELIVERY SYSTEMS (MICROCAPSULES AND MICROPARTICLES) IN VIVO' VOIR PAGE 558 "MATERIALS AND METHODS" ---	1
A	THE JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY vol. 37, no. 6, 20 Décembre 1990, pages 1061 - 1067 SCHALLY A.V. ET AL 'ANTITUMOR EFFECT OF ANALOGS OF LHRH AND SOMATOSTATIN: EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES' voir page 1061 "Summary" voir alinéa 2 voir page 1062, colonne 2, alinéa 3 - page 1063, colonne 1, alinéa 1 -----	1

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

CH 9200146
SA 62335

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 26/10/92.
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2649319	11-01-91	AU-A- 5874690 CA-A- 2020477 DE-A- 4021517 GB-A- 2234896 JP-A- 3068511 LU-A- 87764 NL-A- 9001537	10-01-91 08-01-91 17-01-91 20-02-91 25-03-91 11-03-92 01-02-91
DE-A-4023134	31-01-91	CH-A- 679207 AU-B- 619996 AU-A- 5910390 CA-A- 2021767 FR-A- 2650182 GB-A- 2234169 JP-A- 3066625 LU-A- 87772 NL-A- 9001646 US-A- 5134122	15-01-92 06-02-92 31-01-91 29-01-91 01-02-91 30-01-91 22-03-91 11-12-90 18-02-91 28-07-92
FR-A-2491351	09-04-82	US-A- 4389330 AT-B- 384557 AU-B- 543059 AU-A- 7594281 BE-A- 890638 CA-A- 1142810 CH-A- 648494 DE-A- 3136606 GB-A, B 2088314 JP-C- 1489865 JP-A- 57093912 JP-B- 63036290 NL-A- 8104507 SE-B- 453798 SE-A- 8105897	21-06-83 10-12-87 28-03-85 22-04-82 05-04-82 15-03-83 29-03-85 16-06-82 09-06-82 07-04-89 11-06-82 19-07-88 03-05-82 07-03-88 07-04-82
FR-A-2620621	24-03-89	GB-A- 2209937 AU-A- 2232688 BE-A- 1001685 CH-A- 675968 DE-A- 3822459	01-06-89 23-03-89 06-02-90 30-11-90 30-03-89

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

CH 9200146
SA 62335

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l' Office européen des brevets à la date du 26/10/92
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2620621		JP-A- 1121222 LU-A- 87340 NL-A- 8802323 SE-A- 8803321	12-05-89 06-04-89 17-04-89 22-03-89
